

臭化ジスチグミン (ウブレチド®) による コリン作動性クリーゼを呈した1例

関西医科大学泌尿器科学教室 (主任: 松田公志教授)

山中 滋木, 藤田 一郎, 室田 卓之

川喜田睦司, 松田 公志

CHOLINERGIC CRISIS FOLLOWING ADMINISTRATION OF DISTIGMINE BROMIDE: A CASE REPORT

Shigeki YAMANAKA, Ichiro FUJITA, Takashi MUROTA,
Mutsushi KAWAKITA and Tadashi MATSUDA

From the Department of Urology, Kansai Medical University

The long-acting anticholinesterase, distigmine bromide (Ubretid®), is widely used for the treatment of underactive neurogenic bladder. Therefore, we emphasize its hazardous side-effect of cholinergic crisis. A 78-year-old man with duodenal ulcer complained of nocturia, and was administered distigmine bromide 10 mg daily under the diagnosis of mild benign prostatic hypertrophy with underactive neurogenic bladder. It seemed that administration slightly improved his symptom but he developed bradycardia, dyspnea and drowsiness suddenly on the 4th day. Blood examination revealed extremely low cholinesterase in his serum, suggesting distigmine bromide intoxication. He was treated intensively with several intravenous injections of atropine, high-concentration oxygen and transfusion of fresh frozen plasma. Nevertheless, his condition did not recover, resulting in death of "cholinergic crisis" on the 6th day.

(Acta Urol. Jpn. 48: 21-23, 2002)

Key words: Distigmine bromide, Cholinergic crisis

緒 言

臭化ジスチグミン (ウブレチド®) は、1968年に発売開始以来、低緊張性神経因性膀胱などによる排尿困難に対する治療に今なお広く使用されている。その性格上、長期投与されるケースも少なくなく、重篤な副作用出現の可能性について考慮する機会に乏しい。今回われわれは臭化ジスチグミンによるコリン作動性クリーゼを呈し、不幸な転帰をとった症例を経験したので報告する。

症 例

患者: 78歳, 男性

主訴: 夜間頻尿

既往歴: 40歳高血圧, 50歳慢性関節リウマチ, 76歳陳旧性心筋梗塞。

現病歴: 1997年1月頃より心窩部痛あり, 6月上部消化管内視鏡検査にて十二指腸潰瘍を指摘され, 内科に入院した。入院後, 夜間頻尿を訴え当科紹介受診となった。

現症および検査所見: 身長 150 cm, 体重 39 kg, バイタルサイン正常, WBC 11,500/ μ l, TP 6.3 g/dl,

ALB 2.2 g/dl, GOT 36 U/l, GPT 50 U/l, ChE 1,183 U/l (ブチリルチオコリン法, 基準値 3,600~7,000 U/l), BUN 29 mg/dl, Cr 0.7 mg/dl, CRP 6.13 mg/dl と炎症反応および肝機能障害を認めた。超音波検査上, 残尿約 100 ml と軽度前立腺肥大症を認めた。また, 膀胱内圧測定にて, 排尿筋括約筋協調不全を示唆する所見を認めた。

経過: 神経因性膀胱による排尿障害を疑い, 1997年7月3日より α_1 -blocker と共に臭化ジスチグミン 10 mg (5 mg/錠: 2錠分 \times 2) を投与開始した。以後症状は徐々に改善傾向を認めたが, 7月7日 (投与4日目) 著明な発汗, 呼吸困難および意識障害 (JCS II-10) を生じ, 高濃度酸素投与を開始した。さらに徐脈 (40/分以下), チアノーゼ, 流涙, 気道分泌亢進, 縮瞳 (径 2 mm, 正中固定), 意識レベル低下 (III-300) 等の副交感神経刺激症状が出現し, ショック状態 (血圧 50 mmHg 触診) に陥った。血液生化学検査にて極度の低 ChE 血症 (血清 ChE 13 U/l) であったため, 臭化ジスチグミンによるコリン作動性クリーゼが強く疑われた。直ちに投与中止し, 人工呼吸管理, 硫酸アトロピン投与および新鮮凍結血漿輸血を行った (Fig. 1)。この間, 一時的な心肺停止に陥り心肺蘇生術

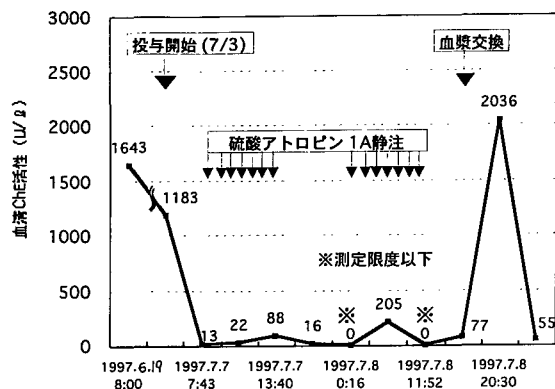


Fig. 1. Serum cholinesterase (ChE) during clinical course.

をも施行した。これらの処置にもかかわらず、患者の全身状態の改善は得られず、血清 ChE 値も測定限度以下であったため、翌 7 月 8 日には血漿交換も追加施行し、一時的な血清 ChE 値の上昇を認めるも、再度血圧と共に低下し、7 月 9 日（副作用症状出現後 2 日目）に死亡した。

考 察

臭化ジスチグミン（ウブレチド®）は可逆的にアセチルコリンエステラーゼ（AChE）を阻害し、アセチルコリンの蓄積を起すことにより間接的にアセチルコリンの作用を増強・持続させ、副交感神経支配臓器でムスカリン様作用を、また骨格筋の神経接合部でニコチン様作用を示す。特にムスカリン受容体への作用により平滑筋の収縮を強める効果は、膀胱排尿筋の機能を増強する¹⁾点で、泌尿器科領域においても低緊張性神経因性膀胱を始めとする排尿障害に対して頻用される根拠となっている。経口投与での作用発現時間は約 1～2 時間、作用持続時間は約 72 時間で³⁾、すべての

Table 1. Side-effects of distigmine bromide

Diarrhea	54 cases	(5.2%)
Abdominal pain	34	(3.3%)
Sweating	20	(1.9%)
Urinary incontinence	13	(1.9%)
Nausea	12	(1.2%)
Vomiting	10	(1.0%)
Rugitus	8	(0.8%)
Vertigo	8	(0.8%)
Headache	7	(0.7%)
Lacrimation	5	(0.5%)
Cholinergic crisis	2	(0.2%)
Total	143 cases/1,043	(13.8%)

作用の消失には約 1 週間を要し、血中濃度の低い場合にも AChE との結合は持続的である²⁾ また体組織への分布は、肝臓>腎臓>小腸の順に多く、72 時間後に尿中に 37%、便中に 50% 排泄される²⁾

製剤添付資料によると、臭化ジスチグミンの副作用発現率は 13.8% である。おもに下痢、腹痛などの消化器症状が多く、副作用発現症例全体の 60% 余りを占めるが（Table 1）、今回われわれが経験したコリン作動性クリーゼの発生頻度は 0.2% に過ぎない。本邦において臭化ジスチグミンが原因と思われるコリン作動性クリーゼを呈した症例は自験例の報告が 15 例目である¹⁻¹⁰⁾（Table 2）。大半の症例が投与開始後短期間で著明な副作用を認め、その初期症状はやはり下痢、腹痛などの腸管運動亢進症状が多い。コリン作動性クリーゼを呈する危険因子に高齢^{1,3,6)}、低体重²⁾、腎機能障害^{2,5,10)}、脱水^{2,3)}、肝機能障害^{1,3)}、低栄養^{2,3,5)}などが挙げられる。常用量投与でも中毒症状を呈し得る¹⁾ことから、これらの条件に合致する点を有する場合は、たとえ低用量投与であっても⁶⁾副交感神経刺激症状、特に下痢、腹痛などの消化器症状の出現の有無

Table 2. Reported cases of cholinergic crisis due to distigmine bromide

	Age	Sex	Disease status	Dose (mg/day)	Period (day)	Side effect symptoms
Hirose (1989)	76	M	BPH	—	—	Diarrhea, vomiting, drowsiness
Wada (1989)	52	M	Dysuria	—	4	Diarrhea, drowsiness; respiratory pause
Terashima (1991)	81	M	BPH	30	5	Bradycardia, diarrhea, dyspnea
Ueki (1991)	76	F	Dysuria	15	3	Drowsiness, sweating, dyspnea
Iwakabe (1992)	78	F	Dysuria	15	2	Abdominal pain, diarrhea, vomiting
Kaneko (1993)	70	M	BPH	15	—	Diarrhea, abdominal pain, sweating, dyspnea
Eguchi (1995)	68	F	NGB	15	1	Nausea, abdominal pain, diarrhea
Sumi (1995)	67	F	Dysuria	15	8	Salivation, diarrhea, abdominal pain
Torii Phar. Co., Ltd (1997)	85	M	Dysuria	15	4	Abdominal pain, vomiting
	73	M	BPH	10	4 years	Diarrhea
Tatara (1998)	76	F	NGB	5	1 year	Drowsiness, respiratory pause
	69	M	Postoperation	5	15	Drowsiness, respiratory pause
	61	M	Dysuria	5	3	Vomiting

BPH: Benign prostatic hypertrophy, NGB: Neurogenic bladder.

を注意深く経過観察する必要がある。検査上の特徴は血清 ChE 活性の極端な低下であり⁵⁾, 臭化ジスチグミン投与開始後は期間の程度にかかわらず継続的な測定を必要があると考えられる。同剤使用中に低値を示した場合は, クラーゼ発症に十分な注意を払い, 副作用症状を認めれば直ちに投与を中止し, 必要時には硫酸アトロピン投与, 気道確保などの対症的集中治療を行うべきである。

本症例では, 急激な副交感神経刺激症状の出現とそれに一致する血清 ChE 活性の著明な低下を認めたため, 臭化ジスチグミンによるコリン作動性クラーゼと診断した。その原因として高齢かつ小柄な体型, 肝機能障害および低栄養 (低アルブミン血症) を伴っていたことが挙げられる。これらの条件から薬剤血中濃度の上昇, 薬剤排泄能および身体的予備能が低下していた可能性が考えられる。本症例では, 十二指腸潰瘍の症状がほぼ軽快していたので, 低 ChE 血症の存在やコリン作動性クラーゼの危険性を余り考慮せず, 臭化ジスチグミンを安易に投与したことが反省される。先述の“警告的”消化器症状は明確には認められなかったが, これは臭化ジスチグミンの投与により消化管機能が亢進し, クラーゼの発症および進行を通常よりもさらに加速させた結果である可能性もある。臭化ジスチグミン投与によるコリン作動性クラーゼを救命し得なかったケース (Table 2 での報告例はすべて軽快) は稀で, この経験はわれわれにとってきわめて遺憾である。排尿障害を有する患者に接する機会は今後ますます増加することが予想され, 日常診療の中で臭化ジスチグミンを頻繁に使用する立場にある泌尿器科医は, 本剤によるコリン作動性クラーゼに十分留意しなければならない。

結 語

1. 臭化ジスチグミン (ウブレチド®) によるコリン作動性クラーゼを呈し不幸な転帰をとった 1 例を経

験したので報告した。

2. クラーゼ症状を認めた際は投与を直ちに中止し, 速やかな対症療法を行うべきであると考えられる。

本論文の要旨は第161回日本泌尿器科学会関西地方会にて報告した。

文 献

- 1) 江口 清, 小宮山剛平, 近藤 徹: 臭化ジスチグミンによる急性中毒症状を示した頸椎損傷の 1 例. 臨床リハビリ 4: 479-482, 1995
- 2) 植木正明, 白川洋一, 相引真幸, ほか: 臭化ジスチグミン中毒の 1 症例. 中毒研究 4: 383-385, 1991
- 3) 角 徳文, 古賀聖名子, 児玉 健, ほか: ジスチグミン (ウブレチド®) によりコリン作動性クラーゼを呈した 1 例. 東京精医学会誌 13: 28-31, 1995
- 4) 鳥居薬品株式会社社内資料, 1997
- 5) 岩壁秀樹, 河本英作, 高橋 裕, ほか: 排尿障害に使用したコリンエステラーゼ阻害剤 Distigmine bromide (Ubretid®) による急性中毒の 1 例. 内科 70: 765-767, 1992
- 6) 多田羅竜平, 小林 充, 中村紀子, ほか: 臭化ジスチグミンによるコリン作動性クラーゼを呈した長期臥床患者 3 例. 日内会誌 87: 118-119, 1998
- 7) 寺嶋正佳, 五十嵐丈太郎, 橋口良一, ほか: ジスチグミンによると思われる低コリンエステラーゼ血症の 1 例. 臨麻 15: 931-932, 1991
- 8) 金子教宏, 金重博司: ジスチグミンにより低コリンエステラーゼ血症をきたし, 呼吸不全を呈した 1 例. ICU と CCU 17: 177, 1993
- 9) 和田 敏, 栗並 茂, 田代祐基: 臭化ジスチグミンによりショック症状を呈したと思われる糖尿病の 1 例. 糖尿病 32: 153, 1989
- 10) 広瀬隆一, 今井 恒, 杉本勝彦: 抗コリンエステラーゼ剤中毒の 1 例. 中毒研究 2: 204, 1989

(Received on June 13, 2001)
(Accepted on July 30, 2001)